



## **Praca pogładowa**

### *Przegląd badań dotyczących stosowania kwasu traneksamowego w krwawieniach o różnej etiologii*

Autor: Joanna Karaś

Promotor: dr hab. n. farm. Paweł Paśko

#### **INFORMACJE O ARTYKULE:**

##### *Historia:*

Data akceptacji Promotora:

Data recenzji:

Data publikacji:

##### *Słowa kluczowe:*

Kwas traneksamowy

Krwawienie

Farmakoterapia

Fibrynoliza

Hemostaza

Krzepnięcie

#### **STRESZCZENIE:**

Utrata krwi wynikająca z krwawienia zewnętrznego i wewnętrznego jest przyczyną wielu zgonów możliwych do uniknięcia. Wciąż poszukuje się sposobów mogących temu zapobiec. Jednym z proponowanych rozwiązań jest zastosowanie kwasu traneksamowego (TXA) w krwawieniach o różnym pochodzeniu. Drogami podania TXA jest droga dożylna, doustna lub podanie miejscowe. Od niedawna sprawdzana jest skuteczność podania tego leku w nebulizacji. Ciągłe prowadzone badania, dają wiele obiecujących wyników, które mogą przyczynić się do ustalenia nowych rekomendacji stosowania TXA w leczeniu przedszpitalnym oraz szpitalnym.

## **Wstęp**

Wstrząs spowodowany utratą krwi to poważne zagrożenie dla wielu pacjentów. Zaraz po niedrożności dróg oddechowych jest to druga przyczyna zgonów możliwa do uniknięcia [1]. Niezwłoczne działanie oparte na szybkiej i efektywnej kontroli krwawienia znacznie poprawia przeżywalność i końcowe efekty leczenia. W ostatnich latach obserwuje się spore zainteresowanie środkami farmakologicznymi, które mogą zapobiec śmierci spowodowanej utratą krwi [1]. Poniższa praca ma na celu przybliżyć wyniki badań dotyczących stosowania kwasu traneksamowego w krwawieniach o różnym pochodzeniu.

## **1. Hemostaza i krzepnięcie krwi**

### **1.1. Hemostaza**

Dla zrozumienia działania kwasu traneksamowego (TXA) konieczne jest przybliżenie procesu hemostazy, a także krzepnięcia krwi. Hemostaza jest to proces tworzenia skrzepu w wyniku uszkodzenia ścian naczyń krwionośnych lub w przebiegu różnych chorób np. DIC (rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe). Zapobiega utracie krwi oraz utrzymuje krew krążącą w postaci płynnej [2]. Proces ten jest zależny od rodzaju naczyń (tętnicze, żyłne, drobne kapilary), które zostało naruszone [3]. Powstały skrzep uszczelnia

uszkodzone naczynia i zapobiega dalszej utracie krwi. Pierwszym etapem tego procesu jest obkurczenie uszkodzonego naczynia i wytworzenie chwilowego czopu hemostatycznego. Powstaje on z trombocytów, przez wiązanie płytek wraz z kolagenem i ich agregacji. Kolejno czop zostaje przekształcony w skrzep ostateczny [2].

### 1.2. Mechanizm krzepnięcia krwi

Płytki związane w obrębie czopu hemostatycznego są zmieniane w skrzep ostateczny za pomocą fibryny powstającej podczas mechanizmu krzepnięcia krwi. Jest to proces obejmujący kaskadę reakcji, podczas których nieczynny enzym ulega aktywacji, po czym aktywuje kolejne enzymy [2]. Podstawowym elementem tego procesu jest wytworzenie nierozpuszczalnych włókien fibryny z rozpuszczalnego fibrynogenu pod wpływem trombiny (II czynnik krzepnięcia krwi). W procesie tym bierze udział kilkanaście różnych czynników, w tym 12 białek osocza, jedno białko integralne błon komórkowych, fosfolipidy błon komórkowych i jony wapnia. Składowe tego procesu obecne są we krwi w postaci nieaktywnych prekursorów (zymogenu) enzymów proteolitycznych i kofaktorów. Stymulacja niewielkiej ilości jednego z czynników katalizuje wytworzenie większej ilości następnego czynnika, a ten z kolei nasila powstawanie następnego. Konsekwencją jest uruchomienie kaskady krzepnięcia na zasadzie amplifikacji [3]. Ta napędzająca się kaskada enzymów musi być kontrolowana przez inhibitory, ponieważ w przeciwnym razie doszłoby do wykrzepienia całej krwi organizmu w ciągu kilku minut od rozpoczęcia procesu hemostazy. Ostatni enzym, trombina, powstaje z protrombiny, przekształca rozpuszczalny fibrynogen do nierozpuszczalnej fibryny, która wiąże komórki krwi, wytwarzając zakrzep. Następnie musi on ulec rozpuszczeniu. Jest to właśnie ten moment, kiedy aktywują się procesy fibrynolizy poprzez kilka endogennych aktywatorów plazminogenu, w tym tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) [3,4].

Leki wpływające na hemostazę i powstawanie zakrzepu działają w trzech różnych mechanizmach:

- krzepnięcie krwi (powstawanie fibryny),
- funkcję płytek
- usunięcie fibryny (fibrynolizę) [2].

Do leków hamujących proces fibrynolizy (inhibitory fibrynolizy) zaliczają się:

- kwas  $\epsilon$ -aminokapronowy
- kwas aminometylobenzoowy
- kwas traneksamowy

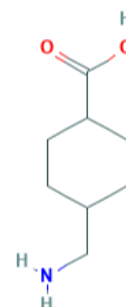
W pracy tej został przedstawiony lek antyfibrynolityczny (kwas traneksamowy), który hamuje proces fibrynolizy poprzez bezpośrednie

zahamowanie osoczowych aktywatorów plazminogenu [3].

## 2. Kwas traneksamowy

### 2.1. Mechanizm działania leku

Kwas traneksamowy (TXA) to syntetyczny aminokwas ( $C_8H_{15}NO_2$ ) [Rys. 1], o działaniu przeciwkrwotocznym. Mechanizm działania polega na bezpośrednim hamowaniu osoczowych aktywatorów plazminogenu oraz częściowym hamowaniu tkankowych aktywatorów plazminogenu. Efektem tych procesów jest blokowanie przemiany plazminogenu w plazminę. Kwas traneksamowy wykazuje także słabe działanie inhibitora plazminy [5]. W Polsce kwas traneksamowy zarejestrowany jest jako preparat o nazwie handlowej Exacyl. Dostępny jest jako roztwór do wstrzykiwań 500 mg/5 ml oraz tabletki powlekane 500 mg [6].



**Rysunek nr 1.** Kwas traneksamowy, [opracowanie na podstawie <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tranexamic-acid>, dostęp 23.03.2019 r.]

### 2.2. Farmakokinetyka

Lek podany doustnie szybko się wchłania z przewodu pokarmowego,  $t_{max}$  – około 2 -3 h. Nie ulega wiązaniu z białkami osocza. Jako wolny aminokwas szybko przenika do tkanek. Okres półtrwania leku podanego *p. o.* wynosi 1 h, podanego *i. v.* 3 h. Jest wydalany w ciągu 12 godzin przez nerki, zachowując swoją aktywność antyfibrynolityczną [5].

### 2.3. Wskazania

Wskazania do stosowania leku obejmują krwawienie wywołane pierwotną, uogólnioną fibrynolizą; krwawienia związane z miejscową fibrynolizą w przypadku krwawienia z dróg rodnych; krwawienia z przewodu pokarmowego, po zabiegach operacyjnych na gruczole krokowym, migdałkach, u chorych na hemofilię, trombocytopenię, przed ekstrakcją zębów oraz do płukania jamy ustnej po zabiegach stomatologicznych [5,6].

## 2.4. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do podawania leku to nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, w wywiadzie zakrzepica żylna bądź tętnicza, ciężka niewydolność nerek, fibrynoliza wtórna do koagulopatii ze zużycia czynników krzepnięcia. Działaniami niepożądanymi leku mogą być: nudności, wymioty, obrzęk błony śluzowej nosa, po szybkim wlewie spadek ciśnienia tętniczego krwi z towarzyszącymi bólami głowy, rzadko zakrzepica żylna lub tętnicza i drgawki [5,6].

## 3. Wstrząs krwotoczny vs kwas traneksamowy

Uraz jest główną przyczyną śmierci pacjentów w wieku poniżej 45 lat. Szacuje się, że śmierć spowodowana wykrwawieniem to 1/3 wewnątrzszpitalnych zgonów u pacjentów po urazach klatki piersiowej (serce oraz płuca) i miednicy. Uraz z późniejszą śmiercią z powodu hipowolemii zwany jest „globalnym zabójcą” [7]. Według definicji International Trauma Life Support utrata krwi wynikająca z urazu określana jest jako krwotok pourazowy. Wstrząs krwotoczny jest więc spowodowany utratą krwi, która skutkuje niedostateczną jej ilością w łożysku naczyniowym. Objawem wstrząsu hipowolemicznego może być krwawienie spowodowane urazem, wewnętrznym lub zewnętrznym (albo oba możliwe). Rozpoznanie takie pomagają ustalić wywiad i badanie przedmiotowe wskazujące na przyczynę wstrząsu [1]. Jednocześnie z objawami wstrząsu bądź jeszcze wcześniej od jego wystąpienia mogą pojawić się objawy odwodnienia – zmniejszenie wilgotności błon śluzowych, sucha i mało elastyczna skóra, wzmożone pragnienie. W początkowym okresie krwawienia istotne jest porównanie pomiarów ciśnienia krwi i tętna w pozycji stojącej oraz leżącej. W przypadku ortostatycznego spadku ciśnienia o  $\geq 10 - 20$  mmHg i jednoczesnego przyspieszenia tętna o  $\geq 20 - 30$  uderzeń/min należy podejrzewać wystąpienie hipowolemii. Ciśnienie tętnicze może się nie obniżyć aż do momentu utraty 750–1500 ml krwi [8]. Innymi objawami wstrząsu krwotocznego są uczucie lęku, niepokoju (utrata krwi do 1500 ml) i zaburzenia świadomości (utrata krwi 2000 – 2500 ml) przechodzące w utratę przytomności [8].

### 3.1. CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage)

Nishijima i wsp. z London School of Hygiene & Tropical Medicine w 2010 roku przeprowadzili badanie mające na celu ocenę jaki wpływ na śmiertelność u pacjentów po urazie z występującym krwotokiem ma podanie kwasu traneksamowego. Podjęto randomizowane badanie CRASH-2. Badanie zostało przeprowadzone w 274 szpitalach w 40 krajach, w których oceniano wpływ TXA na 20 211

dorosłych pacjentów po urazach ze znacznym krwawieniem. Kwas traneksamowy podawano pacjentom do 8 h od wystąpienia obrażeń w dawce 1 g w czasie 10 min w bolusie, a następnie 1 g w ciągu 8 h we wlewie. 10 096 pacjentów zakwalifikowanych do badania otrzymało TXA, natomiast 10 115 znalazło się w grupie kontrolnej, w której otrzymywali placebo w postaci 0,9% NaCl. Analiza wykazała, że podanie TXA nieznacznie (o 1,5%) zmniejsza śmiertelność po 28 dniach od wystąpienia urazu. Oprócz tego ujawniono zależność śmiertelności od czasu podania leku, gdzie największe korzyści uzyskano po podaniu TXA do 3 h od wystąpienia urazu. Potencjalne korzyści związane z przyjęciem kwasu traneksamowego podczas krwotoku wywołanego urazem okazały się być minimalne [9].

### 3.2. MATTERS (Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation Study)

Moriss i wsp. w 2014 roku zbadali skuteczność stosowania TXA w urazach w warunkach wojskowych, w których dochodzi do większej liczby urazów penetrujących oraz krwotoków zewnętrznych niż w środowisku cywilnym, gdzie dominują urazy tępe. Urazy penetrujące prowadzą do sytuacji, w których występuje ciągłe krwawienie trudne do opanowania [10]. Badanie MATTERS przeprowadzone w Houston w USA było badaniem retrospektywnym. Miało na celu ocenić efekty użycia TXA u osób z obrażeniami związanymi z polem walki (urazy głowy, klatki piersiowej, brzucha i kończyn). Celem badania była ocena śmiertelności po 24, 48 godzinach oraz po 30 dniach. Do badania włączono 896 pacjentów, którzy od 1 stycznia 2009 roku do 31 grudnia 2010 odnieśli urazy na polu walki. (293 pacjentów zostało objętych leczeniem z użyciem TXA zaś pozostali stanowili grupę kontrolną). Ograniczeniem cytowanego badania może być dawka TXA, która przed 2010 r. była zależna od decyzji chirurga lub anestezjologa, który podejmował ją na podstawie oceny klinicznej pacjenta. Po 2010 r. wprowadzono dawkę standardową, była to dawka 1 g *i. v.* powtarzana zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. Wyniki badania MATTERS ujawniły, że pacjenci z grupy z TXA mieli znacząco niższą śmiertelność niż ci z grupy kontrolnej, odpowiednio 17,4% vs 23,9%, ( $p=0,03$ ). Morison i wsp. sugerują, że na podstawie uzyskanych wyników należy rozważyć stosowanie TXA w praktyce klinicznej u pacjentów po odniesieniu ciężkich urazów w czasie wojny, ale również tych, odniesionych podczas manewrów wojskowych [11].

### 3.3. Operacje kręgosłupa

Operacje kręgosłupa są związane z dużą utratą krwi, co wymaga transfuzji i niesie za sobą dodatkowe ryzyko zgonu. Hui i wsp. przeprowadzili metaanalizę w celu określenia skuteczności stosowania TXA w różnych dawkach podczas operacji kręgosłupa. Do metaanalizy włączono 18 badań klinicznych z udziałem 2 572 pacjentów. Wyniki obejmowały śródoperacyjne, pooperacyjne i okołopooperacyjne utraty krwi, wskaźniki transfuzji krwi i czas operacji. Metaanalizę przeprowadzono na podstawie analizy literatury w bazach danych MEDLINE i EMBASE w okresie od stycznia 2000 r. do marca 2017 r. Niską dawkę leku zdefiniowano jako bolus nie więcej niż 10 mg/kg, a dawka wysoka została określona jako bolus 10-100 mg/kg. W analizach podgrup porównano efekty niskiej i wysokiej dawki TXA na utratę krwi, allogeniczne transfuzje i czas trwania operacji. Wyniki metaanalizy wykazały, że zarówno wysokie jak i niskie dawki TXA są znacząco skuteczniejsze ( $p=0,00001$ ) niż placebo w zmniejszaniu śródoperacyjnej utraty krwi. Badania te ujawniły również, że wysoka dawka TXA doprowadzała do znacznego zmniejszenia ( $p=0,001$ ) częstości transfuzji śródoperacyjnej w porównaniu z placebo. Ostatnie sprawdzane kryterium tj. czas operacyjny uległ również istotnemu statystycznie skróceniu ( $p=0,003$ ). Metaanaliza ta dodatkowo potwierdziła, że użycie kwasu traneksamowego, niezależnie od dawek, skutecznie zmniejszyło ryzyko krwotoków podczas i po operacjach kręgosłupa [12].

### 3.4. Krwawienie poporodowe

Krwotok poporodowy jest główną przyczyną śmierci matek na całym świecie [13], zwykle określany jest jako utrata krwi ponad 500 ml w ciągu 24 h. Badanie WOAMN (World Maternal Antifibrinolytic Trial) przeprowadzone przez Osotiiego i wsp. miało na celu ocenić skutki wczesnego podania TXA na śmierć u kobiet z krwotokiem poporodowym. Było to międzynarodowe, randomizowane badanie, w którym uczestniczyły kobiety w wieku od 16 lat. Kryterium włączenia był rozpoznany krwotok poporodowy w wyniku porodu naturalnego lub cesarskiego cięcia. W badaniu tym udział wzięło 20 000 kobiet z 21 krajów. Oprócz zwykłej opieki zapewnianej każdej kobiecie rodzącej, losowo przydzielano podanie 1 g kwasu traneksamowego *i. v.* lub placebo. Jeżeli krwawienie nadal utrzymywało się po upływie 30 minut od pierwszej zastosowanej dawki lub zatrzymało się i wznowiło w ciągu 24 h od początkowego podania leku, podawano drugą dawkę 1 g TXA lub placebo. Wyniki badania WOMAN wykazały, że na skutek zastosowanego leczenia TXA doszło do istotnego zmniejszenia (o 19%,  $p=0,045$ ) częstości zgonów z powodu krwawienia w porównaniu z grupą placebo.

Bardzo ważny okazał się również czas podania leku, jeśli lek podano w ciągu 3 h od porodu śmiertelność matek zmniejszono o 31% ( $p=0,008$ ). Autorzy badania wnioskują, że podanie kwasu traneksamowego kobietom z krwotokiem poporodowym zmniejsza liczbę zgonów, a dodatkowo, gdy zostanie podany zaraz po porodzie to redukcja śmiertelności sięga 1/3 [13].

### 3.5. Miejscowe zastosowanie kwasu traneksamowego w krwawieniach z nosa

Większość występujących krwawień z nosa jest samoograniczająca się i może być leczona w warunkach ambulatoryjnych, ale około 6% przypadków wymaga opieki medycznej. Krwawienia wynikające z pęknięcia naczyń w przednim obszarze nosa mogą być leczone bezpośrednim naciskiem. Pacjenci leczeni na oddziałach intensywnej terapii często wymagają odsysania przez nos lub umieszczenia rurki nosowo – żołądkowej w celu zalegającej wydzieliny bądź karmienia. Takie interwencje mogą powodować krwawienie w tylnej części nosa [14].

Heymer i wsp. w 2018 r. przeprowadzili badanie dotyczące zastosowania TXA przy użyciu urządzenia atomizującego. Autorzy sugerują, że jeżeli krwawienie z nosa jest potwierdzone wydzieliną krwawą z nozdrzy lub w tylnej części gardła i nie może być kontrolowane przez ucisk to należy rozważyć użycie kwasu traneksamowego. Zastosowali oni w swoich badaniach TXA o stężeniu 100 mg/ml. 2 ml roztworu nabrano do 2 ml strzykawki, którą następnie podłączyli do urządzenia do atomizacji śluzówki. Całą objętość przygotowanego roztworu leku wprowadzono do krwawiącego nozdrza. Jeśli krwawienie utrzymywało się po 3 minutach, dawka była powtarzana. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy wykazali, że zastosowanie atomizowanego TXA wiązało się z istotnie statystycznym zahamowaniem krwawienia ( $p=0,003$ ) w porównaniu z użyciem wacików nasączonych 500 mg leku [14].

Birmingham i wsp. przeprowadzili badanie, którego celem była ocena skuteczności i potencjalnych korzyści wynikających z miejscowego stosowania kwasu traneksamowego w ostrym krwawieniu z nosa u pacjentów oddziału ratunkowego. Analizie poddano 122 pacjentów, którzy zgłosili się do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) między wrześniem 2014, a sierpniem 2016 roku z podstawową diagnozą – krwawienie z nosa. Zazwyczaj w ramach SOR do wstępnego zatamowania krwawienia używa się środków stosowanych miejscowo: adrenalina bądź lidokaina. Aby osiągnąć trwałe zahamowanie krwawienia wymagane jest użycie metod takich jak tamponada nosa, kauteryzacja lub podwiązanie chirurgiczne krwawiącego naczynia. Wykonanie tych procedur wymaga obecności otolaryngologa.

Tamponada i system balonika nosowego często są utrzymywane na miejscu przez 1 – 5 dni powodując dyskomfort pacjenta i mogą wymagać profilaktycznego zastosowania antybiotykoterapii oraz wizyty kontrolnej w celu usunięcia zastosowanych rozwiązań. Powikłania tamponady nosa mogą obejmować zwiększone krwawienie, martwicę tkanek lub zespół wstrząsu toksycznego. Zastosowanie niektórych miejscowych środków hemostatycznych, w tym kwasu traneksamowego może zmniejszyć ryzyko powikłań, dlatego też Brimingham i wsp. zastosowali u 30 pacjentów TXA w postaci gazika nasączonego lekiem (500 mg). 92 pacjentów otrzymało standardową opiekę (tamowanie krwotoku przez ucisk, tamponadę nosa, kauteryzację lub podwiązanie chirurgiczne krwawiącego naczynia). Nie zaobserwowano jednak istotnej różnicy w zmniejszeniu ilości kauteryzacji bądź chirurgicznego podwiązania krwawiącego naczynia u pacjentów, którzy otrzymali TXA względem grupy kontrolnej ( $p=0,26$ ). Jednakże autorzy badania stwierdzili, że podanie kwasu traneksamowego wiązało się ze znacznym zmniejszeniem liczby konsultacji otolaryngologicznych ( $p=0,002$ ) i tamponady nosa ( $p=0,002$ ) w porównaniu z pacjentami, którzy nie zostali poddani takiej terapii [16].

### **3.6. Miejscowy TXA w drobnych zabiegach jamy ustnej**

Vasconcellos i wsp. w 2017 r. przeprowadzili metaanalizę mającą na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa miejscowego stosowania kwasu traneksamowego w zapobieganiu krwawieniom pooperacyjnym u pacjentów po drobnych zabiegach w jamie ustnej. Określono kilka kryteriów umożliwiających zakwalifikowanie do badania:

1. Populacja: pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe poddani drobnej chirurgii jamy ustnej (ekstrakcja dentystyczna, chirurgia przyzębia, biopsja, implanty dentystyczne)
2. Interwencja i kontrola: wykorzystanie miejscowego TXA przez co najmniej 48 h po zabiegu w porównaniu z innymi miejscowymi środkami hemostatycznymi lub placebo
3. Wyniki: krwawienie w pierwszym tygodniu po zabiegu z koniecznością interwencji klinicznej oraz wystąpienie zaburzeń zatorowo – zakrzepowych (zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica żył głębokich, zator płucny)

4. Typ: randomizowane badanie kontrolowane

Całkowita liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 252. Ekstrakcje zębów były najczęściej wykonywanym zabiegiem. Średnia wieku pacjentów to 60 lat. Wszyscy pacjenci poddani leczeniu miejscowym TXA oprócz tego objęci byli doustnymi antykoagulantami. We wszystkich badaniach stosowano TXA przez uprzednie naniesienie na

operowane pole roztworu leku (w różnej dawce, w zależności od lekarza wykonującego zabieg) i użycie płynu do płukania jamy ustnej zawierającego TXA. W trzech badaniach kwas traneksamowy porównano z placebo, w dwóch z kwasem  $\epsilon$ -aminokapronowym (EACA). Wszystkim pacjentom po zabiegu założono szwy. 134 pacjentów otrzymało TXA, a 118 placebo bądź EACA. Łączny wynik wskazuje na ochronne działanie miejscowego TXA po drobnych zabiegach w jamie ustnej ( $p=0,0001$ ). W żadnym badaniu nie odnotowano przypadków wystąpienia zaburzeń zatorowo – zakrzepowych w okresie do 7 dni od wykonania zabiegu [17].

### **3.7. Krwawienie z dróg oddechowych**

Drogami podania kwasu traneksamowego jest droga dożylna, doustna lub podanie miejscowe. Od niedawna prowadzone są badania dotyczące użycia kwasu traneksamowego w nebulizacji. Nie ma dowodów na to, jaki środek antyfibrynolityczny należy stosować w przypadku wystąpienia krwioplucia. Calvo i współpr. opublikowali wyniki kilku przypadków (case study), w których pacjentom podano TXA drogą wziewną w przypadku wystąpienia krwioplucia wtórnego w przebiegu nowotworów płuc. Czterem pacjentom płci męskiej ze zdiagnozowanym rakiem płuc podano kwas traneksamowy drogą wziewną do układu oddechowego. TXA podano przez rozpylacz strumieniowy o przepływie tlenu 5 l/min w dawce 2,5 lub 5 ml zgodnie z decyzją lekarza, stosując lek w stężeniu 500 mg/5ml. Średni czas trwania nebulizacji wynosił 15 minut. U wszystkich pacjentów krwawienie zostało sklasyfikowane jako umiarkowane ze średnią objętością krwioplucia 100 ml dziennie, bez ciężkiego niedociśnienia, tachykardii lub wstrząsu hipowolemicznego. U jednego z pacjentów wykazano skurcz oskrzeli po trzeciej zastosowanej dawce leku, który skutecznie leczono lekami rozszerzającymi oskrzela. U pozostałych 3 zaobserwowano korzystne zahamowanie krwawienia po opisanej powyżej terapii. Wyniki te są obiecujące jednak ich ograniczeniem była mała próba, co wymaga dalszych badań, które potwierdzają potencjalne korzyści wynikające z tego postępowania terapeutycznego [18].

W 2018 roku Schwarz i wsp. przedstawili analizę przypadku. Pacjent (3 - letni chłopiec) z zastawką komorowo – otrzewnową, padaczką, niedoczynnością tarczycy, bezdechem sennym i przeprowadzonym zabiegiem wycięcia migdałków został poddany terapii nebulizowanym kwasem traneksamowym. Przedmiotem badań było użycie TXA w pediatrii po usunięciu migdałków. 4 dni po zabiegu dziecko trafiło na szpitalny oddział ratunkowy z powodu krwotoku. Stan był niestabilny, tętno 148 uderzeń/minutę, częstość oddechów 28/minutę. Początkowo nie można

było zbadać ciśnienia tętniczego krwi z powodu ograniczonej współpracy. Dziecko biło, płakało i dławilo się wydobywającą się krwią z tylnej części gardła. Pomimo odsysania część ustna gardła ciągle wypełniała się krwią, co uniemożliwiło zlokalizowanie źródła krwawienia. Nie udało się od razu uzyskać dostępu dożylnego. Rozpoczęto rozpylanie epinefryny (0,5 ml/kg w 2,5 ml NaCl) w 10 minucie od przybycia pacjenta. Po 10 minutach krwawienie nie ustało i podjęto decyzję o wdrożeniu leczenia nebulizowanym kwasem traneksamowym. Podano lek w dawce 250 mg bez dodatkowego rozcieńczania solą fizjologiczną w przepływie 8 l tlenu/min w około 2 -3 minuty. Około 5 – 7 minut po zakończeniu podawania TXA krwawienie ustało. Wtórny krwotok występujący po zabiegu usunięcia migdałków definiuje się jako krwawienie występujące ponad 24 h po zabiegu wynikające z oderwania skrzepu przez uraz spowodowany przełykaniem pokarmu, zakażenie lub przyczyny idiopatyczne. W tym przypadku nie zauważono wystąpienia negatywnych skutków zastosowanego kwasu traneksamowego. Stosowanie TXA w pediatrii jest obiecujące, ale nadal wymaga dalszych badań. Jednakże jest to badanie jednostkowego przypadku i nie można na jego podstawie formułować ogólnych wniosków, daje ono jednak przesłanki, by je przeprowadzić na większej grupie badanych [19].

### Podsumowanie

Przegląd badań z zastosowania kwasu traneksamowego do hamowania krwotoków wewnętrznych i zewnętrznych o różnej etiologii skłania do ujednolicenia standardów postępowania zarówno przedszpitalnego jak i szpitalnego. Ciągłe prowadzone badania dają wiele obiecujących wyników, które mogą przyczynić się do ustalenia nowych rekomendacji stosowania TXA w leczeniu przedszpitalnym oraz szpitalnym. TXA jest lekiem dostępnym zarówno w zespołach ratownictwa medycznego, jak i w szpitalnych oddziałach ratunkowych. Wyniki badań wskazują na minimalne skutki uboczne stosowania leku. W wielu aspektach badań TXA dawał większe korzyści w porównaniu z placebo.

### Piśmiennictwo:

1. Campbel. J.: International Trauma Life Support. Ratownictwo przedszpitalne w urazach. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
2. William F. Ganong, J. and D. Lange: Fizjologia, PZWL, Warszawa 2017.
3. Rang. H., Dale. M.: Farmakologia, Edra Urban & Partner, Wrocław 2014.
4. Nowacka E.: Zaburzenia krzepnięcia krwi dla anestezjologów, PZWL, Warszawa 2014.

5. [https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/31684,Exacyl-tabletki-powlekane?item\\_id=31684](https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/31684,Exacyl-tabletki-powlekane?item_id=31684), dostęp 24.04.2019 r.
6. ChPL, Exacyl, Sanofi-Aventis.
7. Ng M., Perrott J., Burgess S. Evaluation of tranexamic acid in trauma patients: A retrospective quantitative analysis, American Journal of Emergency Medicine, 2019, 37.
8. Gajewski P.: Interna Szczeklika, MP, Kraków 2018.
9. Nishijima D. K., Kuppermann N., Roberts I., VanBuren J., Tancredi D., The effect of tranexamic acid. An exploratory analysis of the CRASH -2 Randomized Controlled Trial, published Online, 2010.
10. Ramirez R., Spinella P., Bochicchio G.: Tranexamic Acid Update in Trauma, Crit Care Clin, 2017, 33.
11. Morrison J, Dubose J., Rasmussen T., et. Al.: Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (Matter's), American Journal of Emergency Medicine, 2014, 24.
12. Hui S., Xu D, Ren Z., et al.: Can tranexamic acid conserve blood and save operative time in spinal surgeries? A meta-analysis. The Spine Journal, 2018, 18.
13. Osoti A., Vogel J., Oladapo O., Qureshi Z., Tranexamic acid treatment of postpartum haemorrhage, Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, 2019, 29.
14. Heymer J., Schilling T, Rappale D.: Use of amucosal atomization device for local application of tranexamic acid in epistaxis, American Journal of Emergency Medicine, 2018, 36.
15. Zahed R., Clemons P.: Is topical tranexamic acid a better alternative for selected cases of anterior epistaxis management in the ED? American Journal of Emergency Medicine, 2018, 36.
16. Birmingham A., Mah N., Ran R. Hansen M.: Topical tranexamic acid for the treatment of acute epistaxis in the emergency department, American Journal of Emergency Medicine, 2018, 36.
17. Vasconcellos S., Santos T., Reinheimer D., Silva A., Melo M., Filho P: Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 2017, 45.
18. Calvo G., Padilla D., Inhaled Tranexamic Acid as an Alternative for Hemoptysis Treatment,

American College of Chest Physicians, 2017, 48.

19. Schwarz W., Ruttan T., Bundick K.: Nebulized Tranexamic Acid Use for Pediatric Secondary Post-Tonsillectomy Hemorrhage, Annals of Emergency Medicine, 2018, 73.

**Abstract:**

Blood loss resulting from internal and external bleeding is the cause of many deaths that can be avoided. We are still searching for approaches to prevent this situation. One of the proposed solutions is the use of tranexamic acid (TXA) in bleeding of various origins. TXA can be administered intravenously, orally, or topically. Recently, the administration of TXA through nebulization is being assessed for its effectiveness. Currently, many promising studies may help to establish new recommendations for the use of TXA in pre-hospital and hospital treatment.